

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on:
facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



PHYSIOPATHOLOGIE DES ICTERES

Dr SADI. A

Sce réanimation médicale

CHU Bab-el-oued

Généralités- définition

ictère = coloration jaune
des téguments et des muqueuses
dû
à une augmentation du taux de la
bilirubine dans le sang

RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE

bilirubine = pigment jaune

deux variétés principales :

- ☐ **La bilirubine non conjuguée (BNC)** : également appelée
 - ***bilirubine libre***
 - ***Bilirubine pré-hépatique*** : car sera conjuguée par la cellule hépatique
 - ***bilirubine indirecte*** : car la diazo-réaction ne se produit que de façon indirecte en ajoutant un activateur (par exp : du méthanol ou de la caféine)

la BNC= liposoluble

- ☐ **La bilirubine conjuguée (BC):**
 - inclut les différentes formes sous lesquelles se trouve la bilirubine après sa biotransformation
 - ***bilirubine directe*** : car la diazo-réaction se produit directement en l'absence de tout activateur

La BC = hydrosoluble

- ☐ **NB : BC et BNC** : Les termes les + précis et les + clairs.

RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE

- Bilirubine :

Production journalière = élimination de ≈ 250 à 300 mg
(≈ 400 à 500 μmoles)

- Valeurs plasmatiques normales de bilirubine:

Bilirubine Totale $< 9 \text{ mg/l}$ ($15 \mu\text{mol/l}$)

BNC $\leq 10 \mu\text{mol/l}$

BC $\leq 5 \mu\text{mol/l}$

- ictère = déséquilibre entre synthèse et élimination de bilirubine
 - « *Sub-ictère* » à partir de $30 \mu\text{mol/l}$
 - « *Ictère franc* » au-delà de $50 \mu\text{mol/l}$

Rappel: ORIGINE DE LA BILIRUBINE

on distingue :

1. SOURCES HÉMOGLOBINIQUES : doubles :

- **La destruction des hématies vieillis (80 à 85 %)** : dans le système réticulo-endothéliale (SRE), d'où libération de l'Hb qu'elles contiennent.
- **L'érythropoïèse inefficace (15 à 20 %)** destruction dans la MO elle-même d'1 faible proportion d'érythroblastes

2. SOURCES NON HEMOGLOBINIQUES:

- Environ 5% de la synthèse de bilirubine résultent de divers constituants héminiques non hémoglobinique
- Sont d'origine hépatique et attribuée au renouvellement rapide de diverses structures héminiques intra-hépatiques (telles la catalase et divers cytochromes).

Rappel: TRANSPORT PLASMATIQUE DE LA BILIRUBINE

:

- La BNC n'est pas hydrosoluble et pourtant des [c] physiologiques de bilirubine existe ds le plasma
- pour pouvoir être transportée ds le plasma, la bilirubine est fortement liée aux protéines plasmatiques (albumine+++)
- ds le plasma : 2 formes de BNC : une forme liée aux protéines et une forme libre :
 - BNC liée à l'albumine = fraction la plus importante
 - BNC libre = faible proportion (la seule à pouvoir diffuser dans les tissus)
- L'augmentation du rapport Bilirubine libre/bilirubine liée peut être dû :
 - soit à une diminution du nbre de sites de liaison de la bilirubine sur l'albumine
 - soit à une diminution de l'affinité de ces sites pour la bilirubine
- facteurs augmentant le rapport bilirubine libre/bilirubine liée aux protéines :
 - **facteurs endogènes**: l'hypoalbuminémie, hormones, acides gras non estérifiés, acidose
 - **facteurs exogènes** : nbreux médicaments : valium, digoxine, lasilix, bactrim, gentamycine, oxacilline, aspirine.

Rappel: TRANSPORT HEPATIQUE

a)- captation par l'hépatocyte :

- À l'état Nle, la bilirubine plasmatique s/f non conjuguée (BNC)  diffuse peu ds les différents tissus
- la BNC = électivement captée par la cellule hépatique
- Cette facilité de captation est due :
 - à la nature de la membrane de l'hépatocyte
 - à l'existence de protéines cytoplasmiques hépatiques (ligandine +++) capables de fixer la BNC avec une haute affinité

Rappel: TRANSPORT HEPATIQUE

b)- conjugaison : glucuroconjugaison

- Après captation, la BNC (**liposoluble**) est transportée jusqu'au R.E lisse de l'hépatocyte ou elle subit la conjugaison grâce à une enzyme : transférase.
- Cette réaction provoque la formation de la BC (**hydrosoluble**) qui pourra donc être excrétée ds la bile à l'état Nle et dans les urines s'il est accumulé ds le plasma
- Le schéma théorique de la glucuroconjugaison est simple : voir diapo
- **La régulation de la conjugaison de la bilirubine est mal connue** : L'activité de la glucuronyl-transférase est basse à la naissance et de multiples subs augmentent ou bien au contraire diminuent l'activité de cette enzyme
- **conjugaison extra-hépatique** :
 - Glucuronyl-transférase a été retrouvée ds d'autres tissus: l'intestin, le rein et la peau.
 - Ces localisations extra-hépatiques ne jouent qu'un rôle minime ou nul ds les conditions physiologiques

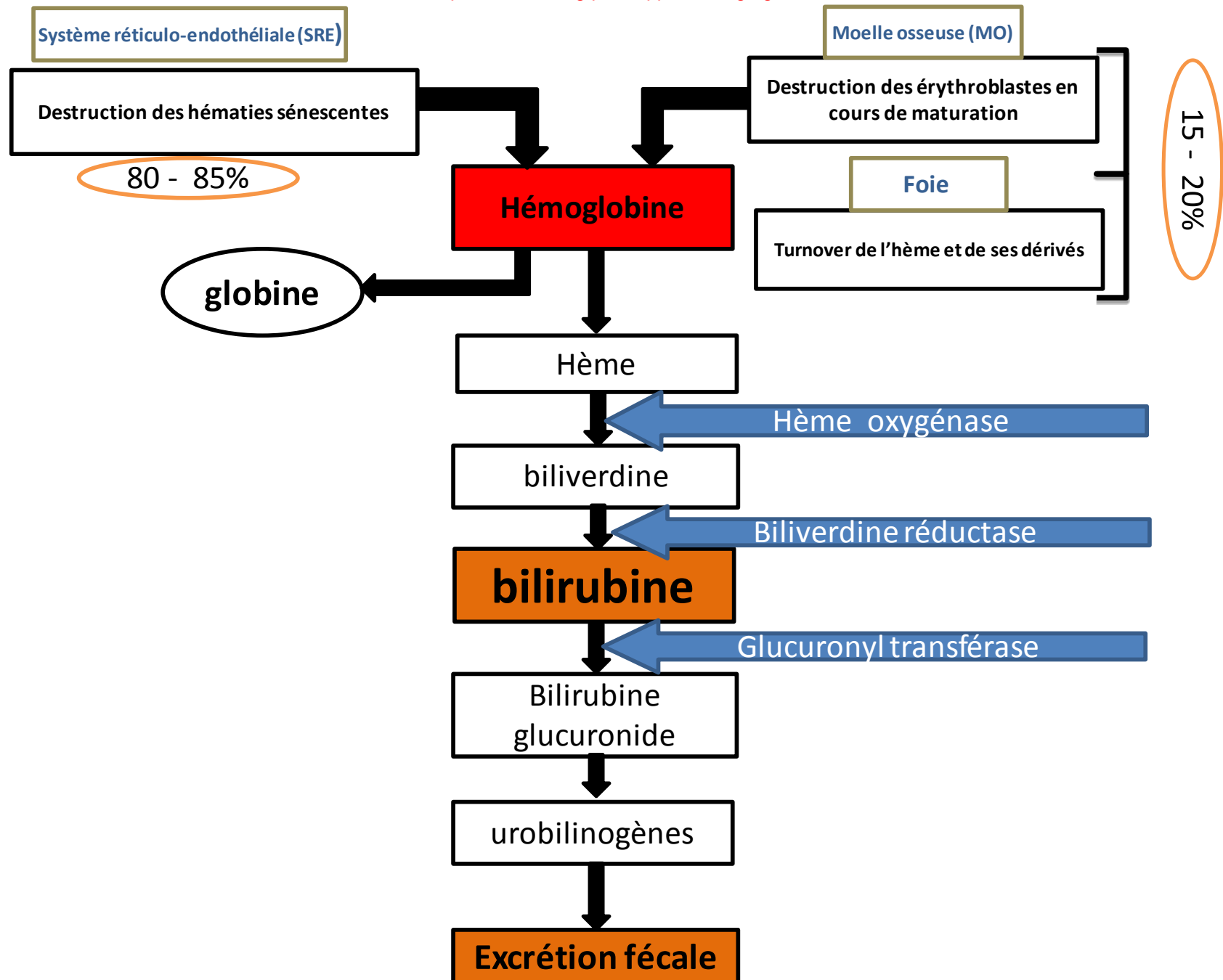
Rappel: TRANSPORT HEPATIQUE

c)- excretion biliaire

- la BC est un anion organique choléophile (excrété ds la bile)
- La conjugaison qui rend la bilirubine hydrophile, est un préalable nécessaire à l'excrétion biliaire (pas de BNC ds la bile)
- Le mécanisme précis de l'excrétion biliaire est très mal connu, de même que l'étape intracellulaire qui, après la conjugaison, fait que la BC est préférentiellement dirigée vers le pôle biliaire de l'hépatocyte.

Rappel: ELIMINATION INTESTINALE

- Au niveau de l'intestin : transformation de la bilirubine en urobilinogènes par les bactéries intestinales
- **Faible partie** : réabsorbée par le foie et transformée en urobiline (cycle entéro-hépatique de la bilirubine)
- **Grande partie**: éliminée dans les selles soit directement ou après transformation en stercobilinogène
- à l'état Nle: ne urobilinurie minime existe
- Lors de son passage ds l'intestin, la bilirubine peut-être en partie déconjuguée par l'action des α -glucuronidases bactériennes et /ou de celles de la muqueuse intestinale.



MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'un ictère :

- 1. Par surproduction de bilirubine**
- 2. Par troubles au niveau du métabolisme hépatique de la bilirubine**
- 3. par anomalie de l'évacuation de la bile**

1. Augmentation de la production de bilirubine

par destruction prématurée des hématies, qui peut se faire :

☐ Soit par hémolyse des hématies circulantes:

- la production de bilirubine est augmentée dépasse ce que le foie Nle peut épurer et excréter
- Résultat: ictère à BNC, mais il existe une discrète élévation de la BC

☐ Soit par exagération de « érythropoïèse inefficace » :

- destruction accrue des hématies ou de leurs précurseurs ds la MO

2. Troubles du métabolisme de la bilirubine

par:

- défaut de captation de la bilirubine
- défaut de conjugaison de la bilirubine
- défaut d'excrétion de la bilirubine

a)- Défaut de captation de la bilirubine

peut être dû :

- **Soit à un déficit en ligandine**
- **Soit à une modification de la captation hépatique de la bilirubine par la ligandine par un mécanisme compétitive médicamenteux**
- La BNC lorsqu'elle arrive devant la cellule hépatique, elle se dissocie de l'albumine et se lie à la ligandine.
- La ligandine = protéine cytoplasmique hépatique qui se lie à la bilirubine dans l'hépatocyte. Cette liaison :
 - empêche le reflux de la bilirubine ds le plasma
 - joue un rôle ds le transfert de la bilirubine au RE pour la conjugaison
- Un déficit en ligandine ou bien son inhibition médicamenteuse peut contribuer à la survenue d'1'hyper-BNC.

b)- défaut de conjugaison de la bilirubine

- **soit par immaturité du système enzymatique glucuronyl-transférase** responsable de l'ictère néonatal
- **soit par déficit congénital en glucuronyl-transférase** : le déficit peut-être :
 - Minime
 - Partiel
 - Totale (absence de la glucuronyl-transférase)
- **Soit par déficit acquis en transférase** :
 - Inhibition Mdcteuse : chloramphénicol, novobiocine, vit K (chez le Nné).
 - pregnane-3 β -20 α - diol : hormone se trouvant dans le lait maternel.
 - L'hypothyroïdie retarde le délai de maturation du système enzymatique de conjugaison.
 - Mdies hépatiques (hépatite, cirrhose) : baisse d'activité de la glucuronyl-transférase

c)- défaut d'excrétion de la bilirubine

- par atteinte primitive de la fonction excrétrice hépatique
- le déficit de l'excrétion = fonctionnel
- Le défaut = héréditaire ou acquis
- la diminution de l'excrétion de la bilirubine ds la bile va être à l'origine d'1 régurgitation de BC des cellules hépatiques vers le débit sanguin.

3. anomalie de l'évacuation de la bile

(cholestase ou rétention de bile)

❑ **cette cholestase peut-être:**

- **soit intra-hépatique** : l'obstacle se situe au niveau des canalicules biliaires
- **extra-hépatique** : l'obstacle se situe au niveau des voies biliaires extra-hépatiques (cholédoque +++)

chez un mde, on peut rencontrer plus d'1 seule tble et plus d'1 type d'ictère

CLASSIFICATION DES ICTERES

Suivant le mécanisme de la formation de l'ictère, plusieurs classifications sont utilisées :

1. en fonction du siège de l'anomalie

Les ictères pré-hépatiques : par surproduction de bilirubine

Les ictères hépatiques : par anomalies du métabolisme de la bilirubine

Les ictères post-hépatiques : par anomalie de l'évacuation de la bile

2. en fonction du type prédominant de bilirubine

Ictères avec hyperbilirubinémie à prédominance BNC

Ictères avec hyperbilirubinémie à prédominance BC

Ictères avec hyperbilirubinémie mixte

3. en fonction de la pathogénie

ictère hémolytique

ictère hépatocellulaire,

ictère choléstatique (ou obstructif).

4. autres classifications

Ictères hémolytiques

Ictères non hémolytiques

ÉTIOLOGIES DES ICTERES

affections donnant une hyperbilirubinémie à prédominance non conjuguée (1)

1. surproduction de bilirubine :

- **hémolyse (intra et extra-vasculaire)** : causes multiples
- **« érythropoïèse inefficace »**. Exp : béta-thalassémie, porphyrie, anémie pernicieuse (mégaloblastique).

2. Troubles de la captation hépatique de la bilirubine :

- **Médicaments** : acide flaspidique , novobiocine , Certains opacifiants des voies biliaires
- **Jeûne prolongé** (<300 Kcal pdt 2 j)
- **Infection**

affections donnant une hyperbilirubinémie à prédominance non conjuguée (2)

3. Troubles de la conjugaison de la bilirubine (diminution de l'activité de la glucuronyl-transférase) :

- Ictère néonatal (ictère physiologique du Nné)
- Déficit congénital en glucuronyl-transférase : 3 Sd différents :

Sd de Gilbert (diminution minime de transférase) :

tblé bénin, fréquent et chronique, Ksé par une hyper-BNC modérée et persistante.

La BT varie habituellement entre 12 et 30 mg/l, dépassant rarement 50mg/l, presque entièrement non-conjuguée

Mdie de Crigler-Najjar : deux aspects :

Le type I : forme clinique sévère dû à l'absence de glucuronyl-transférase.

Le type II : forme clinique moins sévère dû à un déficit partiel de cette enzyme.

- **Déficit acquis en transférase** :
 - Inhibition Mdcteuse : chloramphénicol, novobiocine, vitamine K.
 - L'ictère au lait maternel a été imputé à la présence de pregnane-3 β -20 α - diol ds le lait maternel. Cette hormone est un inhibiteur de la glucuronyl-transférase, et lors du sevrage, l'ictère régresse.
 - L'hypothyroïdie retarde le délai de maturation du système enzymatique de conjugaison.
 - Mdies hépatiques (hépatite, cirrhose)

affections donnant une hyperbilirubinémie mixte (1)

1. déficits congénital de la fonction excrétrice hépatique :

- **Sd de Dubin-Johnson (ou ictère chronique idiopathique) :**

Ce Sd, d'évolution bénigne, Ksé par une hyperbilirubinémie modérée, chronique et par la présence ds les hépatocytes d'1pigment noir.

- **Sd de rotor :**

Il existe bcp de points semblable au Sd de Dublin-Johnson, mais les hépatocytes ne contiennent pas de pigment noir.

- **Cholestase familiale bénigne récidivante :**

Sd rare et d'étiologie inconnue, se Kse par des épisodes récidivants d'ictère et de prurit, sans obstacle mécanique sur la voie biliaire, ni d'anomalies morphologiques de l'arbre biliaire à la cholangiographie.

- **Ictère récidivant de la Gsse :**

Chez certaines femmes enceintes, apparait, srt au T3 une cholestase intrahépatique.

Le tableau clinique est celui d'1 ictère avec prurit. L'hyperbilirubinémie est modérée, les PAL et le cholestérol st tjours très augmentés.

Ces anomalies cliniques et biologiques disparaissent très vite après l'accouchement.

affections donnant une hyperbilirubinémie mixte (2)

2. déficits acquis de la fonction excrétrice hépatique :

■ Cholestase d'origine médicamenteuse :

- Contraceptifs oraux : Sd identique à celui de l'ictère récidivant de la femme enceinte
- De nbreux mdcs provoquent non seulement une cholestase mais aussi des hépatites aiguës ou des hépatites choléstatiques.

■ Ictère post-opératoire :

Srt lié à la Xgie lourde (cardiaque, vasculaire, etc....). Plusieurs mécanismes pathogéniques st possibles :

- surcharge pigmentaire secondaire aux transfusions sanguines
- résorption de sang des espaces extravasculaires
- diminution de la fonction cellulaire hépatique par : bas débit, hypoxie, et utilisation simultanée de mdcs hépatotoxiques (halothane, AINS, antalgiques, ...).

■ Hépatites et cirrhoses : Ce sont ces mdies qui s'accompagnent le plus svt d'ictère clinique.

3. obstruction des voies biliaires extrahépatiques :

Les calculs, les tumeurs, les sténoses sont les causes les plus habituelles des obstructions anatomiques et mécaniques des voies biliaires.

NB : dans les ictères à BC, la bilirubinémie est moins importante que dans les hyperbilirubinémies mixte ou à prédominance non conjuguée la raison peut être due à une excrétion rénale de la BC.

CONSÉQUENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

- ☐ C'est le dosage de la BT ainsi que celui de la BNC et BC qui permettra d'orienter le Dg étiologique et de décider des autres investigations complémentaires
- ☐ Les manifestations clinico- biologiques accompagnant l'ictère dépendent de l'étiologie de l'ictère

1. ICTERES HEMOLYTIQUES :

❑ **hémolyse aiguë** : on peut avoir :

Clinique : Un EDC, pâleur, oligurie, hyperthermie, hématurie (par hémoglobinurie), douleurs abdominales et srt lombaires

Biologie : anémie, CIVD, tous les autres signes en rapport avec un EDC

❑ **hémolyse chronique** : on peut avoir :

Clinique : pâleur, SPMG, sub-ictère ou ictère modéré sans jamais de prurit avec aspect Nle des selles et des urines.

Biologie : anémie, hyperbilirubinémie

2. ICTERES CIRRHOTIQUES :

dans ce cas l'ictère est le plus svt un signe de décompensation de la cirrhose et donc un signe de gravité

Clinique : HPMG ou à l'inverse atrophie hépatique, signes d'HTP : ascite, SPMG, hgies digestives par ruptures de VO, CVC,...

Biologie : hyperbilirubinémie mixte ou conjuguée, associée à des signes d'Ice hépatocellulaire et à un Sd inflammatoire.

3. ictères cytolytiques (par hépatite virale) :

Dg suspecté devant les signes suivants :

Clinique :

- Notion de contagé (notion d'épidémie ou d'inoculation)
- Sd pseudo-grippal (fièvre, frissons, courbatures,)
- Signes digestifs : anorexie, nausée, douleurs abd, sensation de pesanteur, parfois SPMG et HPMG discrète
- Asthénie
- ictère franc avec urines foncées et selles le plus souvent d'aspect Nles

biologie :

- hyperbilirubinémie mixte ou conjuguée
- Sd de cytolysé (surtout SGPT) et fer sérique augmenté.
- Sd inflammatoire : hyper-gamma globulinémie

4. ICTERES CHOLESTATIQUES OU RETENTIONNELS :

dominés par les cholestases extrahépatiques : calcul cholédocien et Kc de la tête du pancréas

❑ Calcul du cholédoque :

- **Clinique** : terrain (femme), ATCD de colique hépatique, signes (dleur+ fièvre+ ictère en moins de 48h, avec urines foncés et selles incplètement décolorées), HPMG discrète ou absente, vésicule n'est pas palpable mais signe de Murphy est positif
- **Biologie** : Sd de cholestase : augmentation des : gamma-GT, PAL, BC, TP bas mais corrigeable par la vit K.

❑ Kc de la tête du pancréas :

Clinique : terrain (homme), AEG (3A), ictère franc avec urines très foncées et selles décolorées. Prurit avec lésions de grattage associé à une bradycardie et à l'hTA (signes d'intoxication par les selles biliaires), HPMG importante, vésicule palpable mais signe de Murphy est négatif.

FIN